

Anexo IV
Conclusões científicas

Medicamento já não autorizado

Conclusões científicas

Em 18 de fevereiro de 2021, nos termos do artigo 20.º do Regulamento (CE) n.º 726/2004 resultante dos dados de farmacovigilância, a Comissão Europeia solicitou o parecer da Agência sobre se a autorização de introdução no mercado do Zynteglo deve ser mantida, alterada, suspensa ou revogada.

Foram notificados quatro acontecimentos relativos a 2 casos de síndrome mielodisplásica (SMD) e 2 de leucemia mieloide aguda (LMA) num ensaio clínico no qual o medicamento bb1111 foi administrado a doentes com anemia falciforme (AF). Dos 2 casos de SMD, um não foi confirmado, e um doente evoluiu para LMA mais tarde; como tal, foram avaliados posteriormente 3 acontecimentos em 2 doentes.

Uma vez que bb1111 contém o mesmo vetor lentiviral que Zynteglo (betibeglogene autotemcel ou beti-cel), quaisquer conclusões sobre a associação entre o tratamento com bb1111 e o desenvolvimento de LMA podem ter tido implicações para a relação benefício-risco de Zynteglo. Zynteglo está aprovado para o tratamento de talassemia dependente de transfusões em doentes > 12 anos que não têm o genótipo $\beta 0/\beta 0$ e que não têm um doador de células estaminais hematopoiéticas compatível, ao passo que bb1111 para AF não está atualmente autorizado em nenhum país.

O PRAC, em estreita colaboração com os peritos do Comité das Terapias Avançadas (CAT), reviu todos os dados disponíveis relativos ao desenvolvimento de leucemia mieloide aguda (LMA) em doentes com anemia falciforme que ocorreram com o medicamento bb1111 contendo o mesmo vetor lentiviral também incluído em Zynteglo (betibeglogene autotemcel ou beti-cel), a qualidade do medicamento bb1111 administrado aos casos de LMA/SMD, bem como os dados de qualidade, não clínicos e clínicos/pós-comercialização de Zynteglo.

Resumo da avaliação científica pelo PRAC

A população com anemia falciforme difere substancialmente da população com β -talassemia em termos de características e sintomas da doença, opções de tratamento conservador e complicações a longo prazo.

Com base nos dados e investigações fornecidos através deste procedimento de consulta, considera-se improvável uma associação causal do acontecimento oncogénico com integração no local de integração VAMP4 do vetor lentiviral (VLV) e o papel direto do VAMP4 no desenvolvimento de LMA num dos casos de AF. Foi excluída uma investigação aprofundada de possíveis vias alternativas de envolvimento do local de integração no desenvolvimento de LMA, na medida em que tal é possível com base nos conhecimentos e métodos científicos atuais.

Por outro lado, vários fatores de risco relacionados com o procedimento de tratamento (condicionamento mieloablativo, TCEH) e o medicamento (dose baixa de células estaminais e progenitoras hematopoiéticas (CEPH), número de cópias do vetor (NCV) relativamente baixo) traduzindo-se potencialmente na ausência de efeito clínico observado, podem todos ter contribuído para o *stress* proliferativo das CEPH, que podem ter todos contribuído para o desenvolvimento de LMA nos dois casos notificados em doentes com AF.

Em termos da qualidade do medicamento bb1111 recebido pelos doentes com LMA, todas as especificações de libertação foram cumpridas.

Foram avaliados os dados de 63 indivíduos incluídos em 4 estudos de desenvolvimento clínico de Zynteglo (HGB-204, HGB-205, HGB-207 e 212). Os dados refletem um tratamento bem tolerado, na sua maioria com reações adversas não graves. Foram notificados 50 AAG de 29 indivíduos, dos quais 13 ocorreram antes da perfusão do medicamento e foram atribuídos a procedimentos do estudo, mobilização

e aférese. Os restantes 37 AAG foram emergentes do tratamento e ocorreram em 22 indivíduos. Não ocorreram acontecimentos de rutura esplénica em indivíduos tratados com beti-cel (risco potencial). Ocorreu um acontecimento adverso grave de Grau 3 Trombocitopenia, 16 acontecimentos de trombocitopenia foram não graves e avaliados como possivelmente relacionados ou relacionados. A maioria dos outros acontecimentos atribuídos como relacionados ou possivelmente relacionados com o medicamento foram consistentes com os efeitos secundários do criopreservante DMSO utilizado no beti-cel. O enxerto de plaquetas retardado é capturado nas preocupações de segurança como um risco identificado para Zynteglo e é monitorizado de perto após o tratamento. Para além de um acontecimento de epistaxe, não ocorreram até ao momento quaisquer outros acontecimentos hemorrágicos graves no contexto de trombocitopenia em doentes tratados com beti-cel.

O único doente tratado com Zynteglo no contexto pós-comercialização fez um tratamento favorável com enxerto de neutrófilos no Dia 27. Atualmente, o doente não necessita de transfusão. O hemograma revelou Hb de 11,2 g/dl e as plaquetas são estáveis a 29 000/ μ l no Dia 61 (12-abr-2021 – sem enxerto de plaquetas, que é definido como sustentado $>20\ 000$ plaquetas/ μ l).

As análises do local de integração (ISA) realizadas em todos os indivíduos com β -talassemia continuaram a ser inconspícuas para a predominância clonal e não ocorreram neoplasias (leucemia/SMD/linfoma ou outras) num período de seguimento máximo de 71,8 meses após o tratamento (dados obtidos a partir da 2.^a avaliação da renovação).

No geral, não existem evidências de que a integração do vetor esteja envolvida no desenvolvimento dos dois acontecimentos de LMA. Outros fatores de risco relacionados com a utilização de bussulfano para o condicionamento mieloablativo, a doença subjacente, bem como a fraca resposta ao tratamento, podem ter contribuído para o desenvolvimento de LMA em dois casos de AF. Os fatores de risco que estão diretamente relacionados com o medicamento bb1111 (dose baixa de CEPH, NCV relativamente baixo, ausência de efeito clínico) são considerados baixos para Zynteglo e é improvável que contribuam substancialmente para um aumento do risco de LMA notificado para os doentes com TDT. Os fatores de risco relacionados com o procedimento de transplante propriamente dito já foram considerados na avaliação da relação benefício-risco no momento da aprovação condicional inicial.

Ambos os indivíduos que desenvolveram LMA após o tratamento com bb1111 receberam medicamento feito a partir da colheita de medula óssea com uma dose baixa de células, em comparação com as doses atuais utilizadas nos ensaios de Zynteglo, bem como no contexto pós-comercialização (medicamento feito a partir de células periféricas mobilizadas obtidas por aférese). Caso se possa assumir que o grau de *stress* proliferativo aumenta com a diminuição da dose de células transplantadas, então devido à dose de células mais elevada e à percentagem maior de células de enxerto a longo prazo (CD34hi/+) recebidas pelos doentes tratados com Zynteglo, considera-se que o risco de *stress* proliferativo adicional na medula óssea é inferior ao dos dois doentes com AF que desenvolveram LMA.

Por último, para os doentes com TDT, o tratamento com Zynteglo oferece àqueles doentes que, em princípio, seriam elegíveis para TCEH, mas que não têm um dador compatível (relacionado), uma opção de tratamento causal com um efeito esperado para toda a vida. Uma vez que Zynteglo se baseia em células estaminais hematopoiéticas autólogas transduzidas, não é necessária terapêutica imunossupressora para toda a vida, o que é considerado uma vantagem adicional em relação ao tratamento convencional com TCEH alogénicas, em particular no que respeita a doentes adolescentes.

Tendo em vista o seguimento dos doentes, a manutenção por mais tempo de uma frequência de 6 meses de ISA para possível predominância clonal é implementada no estudo de seguimento LTF-303, dada a natureza interventiva do estudo. Propõe-se ainda reforçar a informação sobre a investigação hematológica no RCM, indicando que esta deve ocorrer pelo menos anualmente, a fim de permitir esquemas de seguimento mais frequentes.

Com base nas informações fornecidas através deste procedimento de consulta, pode concluir-se que:

- O local de inserção do vetor VAMP4 parece não estar associado a oncogenicidade
- As mutações pós-tratamento detetadas em ambos os doentes que desenvolveram LMA estão muito provavelmente relacionadas com o condicionamento mieloablativo e com um risco subjacente de malignidade hematológica em doentes com AF
- A população com AF tem um risco basal aumentado para malignidades hematológicas
- A população com AF difere substancialmente da população com β -talassemia (TDT) em termos de características e sintomas da doença subjacente, opções de tratamento conservador e complicações a longo prazo
- A população com TDT e a população com AF partilham o risco associado ao tratamento mieloablativo devido aos mesmos requisitos de pré-condicionamento, tanto para Zynteglo como para bb1111. Este risco já foi considerado durante a avaliação da Autorização de Introdução no Mercado (AIM) condicional de Zynteglo e está abrangido pelo RCM.
- Ambos os indivíduos que desenvolveram LMA após o tratamento com bb1111 receberam medicamento feito a partir da colheita de medula óssea com uma dose baixa de células, em comparação com as doses atuais utilizadas nos ensaios de Zynteglo, bem como no contexto pós-comercialização (medicamento feito a partir de células periféricas mobilizadas obtidas por aférese). Devido à dose de células mais elevada e à percentagem maior de células de enxerto a longo prazo (CD34hi/+) recebidas pelos doentes tratados com Zynteglo, considera-se que o risco de *stress* proliferativo adicional na medula óssea é inferior ao dos dois doentes com AF que desenvolveram LMA.

Tendo em consideração todos os dados discutidos acima e que não ocorreu nenhum caso de malignidade hematológica na população TDT do ensaio clínico com beti-cel durante um período de seguimento de 7 anos, o PRAC, em estreita colaboração com os peritos do CAT, concluiu que a relação benefício-risco de Zynteglo permanece positiva, mas recomendou alterações à informação do medicamento e ao plano de gestão do risco para

- acrescentar que os doentes devem igualmente ser monitorizados relativamente a mielodisplasia, para além de leucemia ou linfoma
- clarificar que a monitorização dos doentes deve ocorrer pelo menos anualmente durante o período de 15 anos
- informar melhor os doentes sobre os riscos do condicionamento mieloablativo através do material educativo
- refletir também que a monitorização dos doentes deve ocorrer pelo menos anualmente também no estudo de registo REG-501 e prolongar a monitorização semestral no estudo de seguimento a longo prazo LTF-303 até 5 anos (a monitorização subsequente será realizada anualmente).

Fundamentos para a recomendação do PRAC

Considerando que

- O PRAC teve em conta o procedimento realizado ao abrigo do artigo 20.º do Regulamento (CE) n.º 726/2004 resultante dos dados de farmacovigilância relativos a Zynteglo.
- O PRAC teve em conta a totalidade dos dados apresentados durante o procedimento de consulta, relativos ao desenvolvimento de leucemia mieloide aguda (LMA) num ensaio clínico em dois doentes com anemia falciforme tratados com o medicamento experimental bb1111 transduzido com o mesmo vetor lentiviral que Zynteglo (betibeglogene autotemcel ou beti-cel), incluindo as respostas apresentadas por escrito pelo titular da Autorização de Introdução no Mercado. O PRAC teve igualmente em conta as opiniões expressas pelos peritos do CAT.
- O PRAC observou que, com base na análise exaustiva da informação disponível sobre o local de integração encontrado num dos casos notificados de LMA, desconhece-se que o gene VAMP4 esteja associado a oncogenicidade, pelo que se considera improvável uma associação causal do acontecimento oncogénico com a integração do vetor lentiviral no local VAMP4.
- O PRAC também concluiu que as mutações pós-tratamento detetadas num segundo doente com LMA tratado com bb1111, no qual as células leucémicas não continham o vetor lentiviral, têm maior probabilidade de estarem relacionadas com o condicionamento mieloablativo. O PRAC também teve em conta, com base no conhecimento científico sobre o *stress* proliferativo e o seu impacto nos doentes, que o aumento do *stress* da medula óssea devido ao baixo número de células administradas e à ausência de resposta clínica, podem ter contribuído para o desenvolvimento de LMA nos casos notificados.
- Os dados não clínicos e de qualidade disponíveis também não indicaram um aumento do risco tumorigénico através da transdução de células com o vetor lentiviral utilizado em Zynteglo e bb1111.
- O PRAC concluiu que, de um modo geral, não existe evidência de que a integração do vetor esteja envolvida no desenvolvimento dos acontecimentos de LMA notificados com o bb1111 e, como tal, o risco de LMA associado a Zynteglo permanece inalterado. Tal como para outras terapias genéticas, a oncogénese insercional continua a ser um risco potencial importante também para Zynteglo, e o PRAC recomendou que os doentes devem ser monitorizados pelo menos anualmente também relativamente a mielodisplasia, para além de leucemia ou linfoma (incluindo um hemograma completo). Foram recomendadas alterações para reforçar a informação do medicamento a este respeito.
- O PRAC também concordou com mensagens-chave revistas para os materiais educativos, a fim de reforçar a informação sobre os riscos associados ao condicionamento mieloablativo e enfatizar ainda mais a monitorização periódica dos doentes quanto a malignidades após o tratamento com Zynteglo. O PRAC recomendou igualmente alterações ao plano de gestão do risco, a fim de refletir estas medidas e clarificar as frequências para a análise do local de integração em estudos de seguimento a longo prazo.

Face ao acima exposto, o Comité considera que a relação benefício-risco de Zynteglo permanece favorável, sob reserva das condições acordadas à autorização de introdução no mercado e das alterações acordadas à informação do medicamento e de outras medidas de minimização do risco.

Por conseguinte, o Comité recomenda a alteração dos termos da Autorização de Introdução no Mercado de Zynteglo

Projeto de parecer do CAT

Tendo analisado a recomendação do PRAC, o CAT concorda com as conclusões gerais do PRAC e os fundamentos da sua recomendação.

Parecer do CHMP

Tendo analisado a recomendação do PRAC e o projeto de parecer do CHMP elaborado pelo CAT, o CHMP concorda com as conclusões gerais do PRAC e os fundamentos da sua recomendação.

Medicamento já não autorizado